

실험적인 관절원판 전방 변위에 의한 가토의 하악과두의 조직학적 변화*

서울대학교 치과대학 치과교정학교실

장영일 · 이승연

목 차

- I. 서 론
- II. 문헌 고찰
- III. 실험 재료 및 방법
- IV. 실험 성적
- V. 총괄 및 고안
- VI. 결 론
- 참고문헌
- 사진부도

시간의 진행에 따라서 관찰하는 것은 불가능하므로 인간의 악관절과 구조 및 기능이 유사 것으로 알려진 가토를 이용하여¹⁾, 악관절 방변위를 인위적으로 유발하는 외과적 술식 시행하고 관절조직의 변화를 시간의 진행에 따라 관찰할 수 있다. 앞서 실험적으로 전방으로 시킨 가토의 악관절원판에 관한 연구가 시행되어 있으며²⁾, 본 연구에서는 관절원판 전방위에 의한 하악과두의 조직학적 변화를 고찰하였다.

I. 서 론

악관절 기능 이상은 젊은 성인의 4-24%에서 발생하는 매우 흔한 질환으로서¹⁶⁾, 교정치료를 받고자하는 아동과 젊은 성인의 약 30%가 악관절 질환의 증상을 보이는 것으로 보고된 바 있으며, 치열교합과 악관절은 근신경계와 함께 상호 밀접하게 연관되어 있으므로¹⁵⁾ 교정의는 악관절의 기능과 건강도에 깊은 관심을 가진다. 가장 흔한 악관절 질환인 악관절 내장은 과두와 관절 용기에 대한 관절원판의 기능적 위치 부정을 지칭하며⁶⁾, 이들 관절 요소들간의 위치관계 이상으로 골관절증이 진행된다는 많은 임상적 증거가 방사선학 및 조직학적으로 제시되어 왔다^{3,5,8,15)}. 그런데, 인체를 대상으로 악관절 내장이 관절 조직에 야기하는 변화를

II. 문헌고찰

골관절증은 가동관절(diarthroidal joint)에서 관절 연골의 손상과 연골하골의 재형성 동시에 진행되며 일차적으로 비염증성인 것으로서⁷⁾, 전반적인 방사선학적 변화에 관해서는 알려져 있으나 그 병태생리학적 기전은 아직 명확히 밝혀지지 않고⁴⁾ 활발한 연구 논의 대상이 되고 있다.

Rasmussen⁸⁾, Katzberg⁹⁾, Westesson De Bont 등⁶⁾과 Solberg 등¹⁷⁾은 여러가지 임상적 증거와 조직학적, 방사선학적 자료를 근거로 악관절 내장이 골관절증으로 진행되는 것이 있음을 시사하였다. Westesson¹⁰⁾은 12명의 악관절 내장 환자의 arthrogram을 관찰 결과, 과두결립의 병력이 1년 미만인 환자

*본 연구는 1991년도 서울대학교 병원 임상연구비로 이루어졌음.

정복성 관절원판 변위 환자에서는 경조직의 변화가 거의 없는 반면, 비정복성 과두걸림 환자의 약 1/2과 모든 관절원판 천공 환자에서 flattening, osteophyte, erosion이나 sclerosis 등의 경조직 변화가 나타났다고 보고하여, 정복성 관절원판 변위가 비정복성으로 진행되고 관절원판의 천공을 야기하면서 골관절증으로 이행되는 경향이 있음을 뒷받침하였다.

악관절 내장이 골관절증을 야기하는 기전에 대하여 Katzberg⁹⁾는 변위된 관절원판이 직접 연골에 손상을 주어 파골세포를 활성화하거나, 내측 부착부를 중심으로 관절원판 외측이 회전하면서 과두 전외방이 침식된다는 가설을 제시하였다.

정상적인 관절연골은 연골 세포, 교원 원섬유, proteoglycan과 물 등으로 구성된 섬유성 연골로서, 교원섬유와 proteoglycan의 망상 구조가 친수성 겔과 비슷한 기질내에서 간질을 형성하며, 교원 원섬유의 구성과 배열에 따라서 네 부위로 구분된다. 표면의 관절대는 평행하거나 경사진 교원섬유층이며, 그 하방은 연골세포로 구성된 증식대와 비후대 및 석회화가 진행되어 골로 대체되는 침식층으로 이루어져 있다. 각 세포층에서 세포들은 비교적 일정한 크기와 형태로 규칙적으로 배열되어 있고, 세포층간 경계는 서로 평행한 양상이다^{4,9)}.

일찌기 Blackwood¹²⁾는 골 표면에 방사선학적으로 변화가 나타나기에 앞서 관절 연골층 내부에서 일어나는 조직학적 변화에 주목하였다. De Bont¹⁰⁾도 그에 동의하여 골관절증의 초기 증거로서, 과두와 관절 용기의 표면이 파괴되기 전에 내부 연골세포층에서 교원섬유의 배열 이상과 horizontal splitting, 연골세포의 clustering, bone marrow fibrosis, sclerosis, cyst formation 등의 소견이 광학현미경으로 관찰되며, 점차 관절 조직 크기의 감소와 형태 변화가 수반된다고 보았다. De Bont^{3,5)}은 주위 환경의 변화에 따른 가역적인 생물학적 반응으로 형태와 구조의 변화를 야기하는 재형성¹²⁾과 연령 증가에 따른 노화 반응으로부터 골관절증을 구별하기는 어렵다고 하였으며, 골관절증의 광학현미경 소견을 Johnson⁷⁾의 재

형성 분류에 따라 설명하였는데, 초기에는 진행성(progressive)과 퇴축성 재형성(regressive remodeling)이 동시에 일어나다가 점차 퇴축성 재형성이 우세해지면서 퇴행성 병변인 골관절증이 진행된다고 보았다.

보다 미세하게 전자 현미경 소견을 토대로 Weiss 등¹¹⁾은 골관절증에서 기질의 변화와 함께 연골세포의 변성을 보고하였고, 관절조직의 교원섬유 구조가 밝혀지면서, 특히 교원섬유 망상 구조의 파괴가 골관절증의 기시점이라는 견해가 대두되었다. 교원섬유 구조가 파괴되면 간질의 proteoglycan이 수분을 과다하게 함유하여 조직이 부종되고, 이에 따라 교원섬유 구조가 더 파괴될 뿐 아니라 proteoglycan도 소실되어 연골의 기계적 성질이 정상적인 기능 부하를 감당하지 못하게 변화된다는 것이다.

Pelletier 등¹⁴⁾은 인간의 골관절증 병소에서 collagenase의 활성도가 증가함을 보고하였고, O'Conner, Oats and Gardner¹³⁾는 유견의 대퇴골 과두 연골(femoral condylar cartilage)에 인위적으로 골관절증을 유발시켰을 때, 초기 퇴행성 병변으로서 proteoglycan이 상실되고, 수분 함량이 감소하며, 교원 섬유속이 분해되는 양상을 전자현미경적으로 관찰하여, 상기 견해를 입증하였다. 또한 섬유속이 분해되는 양상을 전자현미경적으로 관찰하여, 상기 견해를 입증하였다. 또한, Lippiello 등¹⁰⁾은 골관절증이 있는 인간의 대퇴골 과두를 정상 과두와 비교하여, 병의 심도에 따라 교원섬유 합성이 일정 한도까지는 증가하다가, 병소기 그 이상 심해지면 점차 감소하였다고 밝히고, 골관절증의 초기에는 교원섬유의 파괴와 함께 생성도 증가하나, 점차 생성능이 저하되면서 파괴량만큼 재생이 이루어지지 않게 된다고 설명하였다.

이상과 같이 악관절 내장으로 인해 골조직에 야기되는 변화에 대하여 많은 임상적 연구가 있고, 골관절증의 병태생리학적 기전에 대한 가설과 그를 입증하기 위한 연구가 최근까지 활발히 진행되어 왔다. 그런데, 국내에서 적절한 실험동물을 이용하여 시간의 진행에 따라서 관절원판 전방 변위가 관절 경조직에 미치는

영향을 관찰한 문헌은 아직 없으므로, 관절원판 전방 변위에 의한 하악과두의 조직학적 변화를 보고자 본 실험을 시행하였다.

III. 실험재료 및 방법

가. 실험재료

실험 동물은 체중 2.5-3.0kg의 건강한 웅성 가토(Male White New Zealand Rabbit)로서, 정상군 3마리와 실험군 7마리를 사용하였다.

나. 실험방법

전신 마취를 위하여 Ketamine HCl(케타라, 유한양행 : 30mg/kg)을 근육 주사하고, 필요에 따라 추가로 10mg/kg씩 근육 주사하여 전신마취 상태를 유지하였다. 가토의 외측 안각으로부터 외이공 전방까지 털을 제거하고 소독한 후, 수술 부위에 2% Lidocaine(1/100,000 Epinephrine 함유)을 약 1cc 주사하였다.

이부 연골과 힘줄궁 후단을 축지하여 그 사이를 절개하고, 두개하악관절의 후방 부착부가 노출되도록 박리한 후, 내측에서 외측 방향으로 후방부착부를 절제(transsection)하였다. 후방에서 관절낭으로부터 분리된 관절원판을 손상되지 않도록 유의하여 과두와 관절 용기 사이 전방으로 변위시키고, 봉합하였다. 술후 항생제(황산겐타마이신 : 3mg/kg/day)를 3일간 투여하였으며, 3일간 유동식 사료를 주었다.

동일 조건에서 1개월간 사육하여, 정상군 3마리를 희생하였으며, 실험군은 전술한 외과적 술식을 우측 하악관절에 시행하고 1주, 2주, 1개월과 2개월후에 각각 1마리, 2마리, 2마리와 2마리씩 희생하여, 하악과두를 절취하였다. 10% 중성 포르말린에 고정하고, 5% 질산 용액에 7일간 탈회하여, 파라핀에 포매한 후, 과두의 시상면 방향으로 5-7마이크론 두께로 박 절하고 Hematoxylin-Eosin 염색하여서 광학현미경으로 경검하였다.

IV. 실험성적

가. 정상군

하악두의 표면 관절층은 표면에 평행하게 행하는 교원섬유로 구성되어 있고, 그 하부에 핵이 압편된 다수 세포층의 증식층과 초자연골로 구성된 비대층 및 초자연골의 연골소골수에 노출되고 골양과 연결되는 침식층이 관찰되었다. 각 세포층간 경계는 관절표면에 평행하게 규칙적인 양상으로 배열되며, 세포의 크기와 형태도 세포층에 따라 비교적 일정하였다(그림 1).

나. 실험군

1) 1주군

정상군과 비교하여, 각 세포층의 구성과 세포층간 경계부의 형태는 차이가 없었으나, 두 관절 연골의 연골 세포층수가 증가하였다. 특히 비대층에서 세포층수가 증가할 뿐 아니라 연골성 세포간질이 정상군에 비하여 더욱 풍부해져 비후한 양상을 보였다(그림 2).

2) 2주군

세포배열과 기질 생성 양상이 불규칙해져서 관절 표면에 평행하게 비교적 일정한 직선 형태를 이루던 세포층간 경계들이 다소 불규칙해지고, 국소적으로 비대층의 연골 조직이 현저하게 비후해진 양상도 관찰되었다. 또한, 침식층에서의 석회화 양상도 불규칙하여 국소적으로 연골세포군 주위가 주변에 비하여 농밀된 양상도 관찰되었다. 관절 표면은 온전한 교원섬유조직으로 피개되어 있었다(그림 3).

3) 1개월군

관절 표면의 형태와 각 세포층의 세포 배열 기질 생성 및 석회화 양상이 2주군에 비하여 더욱 불규칙해지고, 연골성 세포와 세포간질 감소하며, 부분적으로 연골층 내부의 연골소가 석회화된 모습도 관찰되었다(그림 4).

한, 침식층에 인접한 연골하골에 다핵거대세포가 증가하고, 이들 파골세포에 의한 resorption lacunae도 관찰되었다(그림 5).

4) 2개월군

육안으로 관찰하였을 때, 과두 관절 연골부의 크기가 감소하였고, 관절 연골부의 과두 표면이 정상군에서는 유백색으로 활택했던 반면, 2개월군에서는 거칠었으며 연골이 다소 퇴축되고 일부 연골하골이 표면에 노출된 양상을 보였다.

광학현미경으로 관찰한 결과, 연골 세포층이 전반적으로 퇴축되고, 세포배열과 기질 분포가 매우 불규칙하였으며, 석회화가 진행 중인 침식층이 광범위하게 관찰되었다. 비대층의 연골 세포 성분이 감소하고, 주변의 기질 속에 위축되어 chondrocyte nest를 형성하기도 하였다(그림 8). 일부 연골 소주는 pericellular calcification⁸⁾의 양상을 보였으며, 석회화되지 않은 연골과 석회화된 연골의 경계부에서 horizontal splitting⁹⁾이 관찰되었다(그림 7). 연골하골은 골수가 섬유화된 부위가 흔히 관찰되었으며, 부분적으로 파골 세포 활성이 증가하여, 골 흡수가 진행되는 양상도 관찰되었다(그림 6). 과두 표면의 관절층은 교원섬유의 주행이 요곡되며, 관절 연골은 퇴축되었다(그림 6, 8).

V. 총괄 및 고안

가토의 하악측두관절에서 인위적으로 관절원판을 전방 변위시키고 1주 경과 후에 하악과두 표면에서는 정상군과 비교하여 손상된 흔적이 관찰되지 않고, 각 세포층의 특성과 배열 상태가 보존되었다. 과두 표면을 피개하는 교원섬유막은 정상적이고, 관절 연골층에서도 퇴행성 병변은 나타나지 않았으며, 오히려 증식층과 비대층의 세포층수가 증가하였을 뿐만 아니라 연골성 세포간질이 증가하고 더욱 비후하여, 생산적인 재형성 양상을 보였다(그림 2).

그러나, 2주 경과 후에는 연골 세포의 배열과 세포간질의 분포가 다소 불규칙해졌다. 연

골층과 석회화가 진행되는 침식층의 두께 배열 양상이 정상군에서와 같이 일정하지 않던 인접부에 비하여 국소적으로 연골이 비후해져나 축소된 부위도 관찰되었다. 그러나, 과두 표면은 전반적으로 정상군에서와 같이 치밀교원섬유속으로 피개되어 있었다(그림 3).

이는 관절원판이 과두와 관절 용기 사이에 완충작용을 하지 못하여 과두의 관절연골 조직이 관절 용기와 직접 접촉하게 되고, 악운동의해 과두 연골에 부하되는 압박력과 견인력 양상이 비정상적으로 변화됨에 따라서 관절골에 재형성 반응이 야기되는데¹⁾, 초기 1 정도 경과하였을 때에는 관절원판 전방변위의해 비정상적인 자극에 대하여 연골의 세분열과 기질 생성이 증가하는 경향을 보이며, 2주 정도 경과하면서 비후(hypertroph)와 퇴축(degeneration)이 동시에 진행되기 시작한 것으로 사료된다. 그러나, 이때까지도 절표면을 피개하는 교원섬유막의 소견은 정과 유사하여, Blackwood¹²⁾나 De Bont^{3,5)} 견해와 같이 과두의 재형성 반응은 표면의 절층이 아니라 관절 연골층 내부에서 연골포의 작용으로 기시하는 것으로 사료되었다.

실험적으로 관절원판을 전방 이동시키고 1월 경과 후에는 세포배열과 기질 생성 및 분가 더욱 불규칙하여 정상군에서 관찰되던 세포대의 평행한 배열 양상이 파괴되고, 연대의 세포 성분과 기질이 전반적으로 감소하며, 특히 연골소주의 석회화 양상이 현저하게 가하였다(그림 4). 관절표면이 정상군에 비여 다소 거칠어지고, 연골하골에서는 파골세의 활동이 증가하며, resorption lacunae도 수 관찰되었다(그림 5). 이러한 소견은 2개월군에서는 더욱 심화되어서 전반적으로 관절골이 퇴축하며, 연골하골에서도 골 흡수 양이 증가하였을 뿐만 아니라, 파괴된 연골 세포를 핵으로 무기질이 침착하는 비정상적인 석화 기전이 관찰되고, 그 부위 관절 연골과 골하골간 경계부가 표본 제작 과정에서 쉽게 분리되어 horizontal splitting이 기존하였던으로 의심되었다⁵⁾(그림 7). 그리고, 골수 섬유화 현상(fibrosis)이 광범위하게 관찰되

다(그림 6). 이는 점차 진행성 재형성(progressive remodeling)에 비해 퇴축성 재형성(regressive remodeling)이 우세해져서 퇴행성 변화가 진행되는 소견으로서^{5,7)}, 초기 골관절증의 조직학적 증거로 사료되었다^{1,2,5)}.

이상과 같이 가토에서 관절원판이 변위되면, 초기에는 하악 과두의 관절 연골에서 세포 및 기질 성분이 증가하는 반응이 나타났으나, 시간이 흐름에 따라 전반적으로 연골세포 활성이 감소하며, 기질이 생성되는 양보다 파괴, 상실되는 양이 더 많아져서 연골대가 퇴축하고, 따라서 연골성 골 형성이 감소되는데 비하여, 골질의 흡수는 계속 진행되어, 과두의 표면 형태가 변화되고, 크기가 감소하였다. 실험적으로 관절원판을 전방 변위시켰을 때, 가토의 하악 과두에서 관절 부하에 반응하여 골질의 생산적인 재형성 기능을 담당하는 관절 연골층이 퇴축, 소실됨으로써, 비정상적인 관절 부하 양상에 대응하는 조직의 재생능은 더욱 약화되고, 새로운 기능적 평형 상태에 도달할 때까지 점진적으로 골관절증이 진행되는 소견을 보였다^{3,4,8,9,15,19)}.

앞으로 가토의 하악측두관절에서 생화학적 방법이나 간접면역형광법, 또는 전자현미경 소견을 통하여, proteoglycan과 교원섬유기질 분자 및 세포 미세구조 수준에서 관절원판의 변위에 따른 관절 조직의 초기 반응을 보다 상세히 밝힐 수 있을 것으로 사료되었다.

VI. 결 론

1. 가토의 하악측두관절에서 실험적으로 관절원판을 전방 변위시키고 1주 경과후, 하악과두 연골층이 비후하여, 세포 분열과 기질 생성증가가 관찰되었다.

2. 가토의 하악측두관절에서 실험적으로 관절원판을 전방 변위시키고 2주 이상 경과 후, 과두 연골층에서 점차 세포 배열과 기질 형성 및 석회화 양상이 불규칙해지는 초기 퇴행성 변화가 증가되었다.

3. 가토의 하악측두관절에 실험적으로 관절원판을 전방 변위시키고 1-2개월 경과 후, 하

악과두는 퇴축성 재형성(regressive remodeling) 과정이 골관절증으로 이행하는 소견이 나타내었다.

REFERENCES

1. Blackwood, H.J.J.: Pathology of the temporomandibular joint. J. Am. Dent. Assoc., 79: 118-136, 1969.
2. Blackwood, H.J.J.: Arthritis of the mandibular joint. Int. Dent. J., 29:245-251, 1963
3. De Bont, L.G.M., Liem, R.S.B. and Boering G.: Osteoarthritis of the human mandibular condyle. J. Dent. Res., 64:265, 1985
4. De Bont, L.G.M., Boering, G., Liem, R.S.B. and Havinga, P.: Osteoarthritis of the temporomandibular joint: a light microscopic and scanning electron microscopic study of the articular cartilage of the mandibular condyle. J. Oral Maxillofac. Surg., 43:481-488, 1985.
5. De Bont, L.G.M., Boering, G., Liem, R.S.B., Eublerink, F. and Westesson, P.L.: Osteoarthritis and internal derangement of the temporomandibular joint. A light microscopic study. J. Oral Maxillofac. Surg., 44: 634-643, 1986.
6. Dolwick, M.F., Katzberg, M.D. and Helms, C.A.: Internal derangements of temporomandibular joint: Fact or fiction? J. Prosthet. Dent., 49:415-418, 1983.
7. Johnson, L.C.: Joint remodelling as the basis for osteoarthritis, J. Am. Vet. Med. Assoc., 141:1237-1241, 1962.
8. Katzberg, R.W., Keith, D.A., Guralnick, W.C., Manzione, J.V. and Ten Eick, W.F.: Internal derangement and arthritis of the temporomandibular joint. Am. J. Radiol., 134:955-1003, 1980.

9. Kopp, S., Carlsson, G.E., Hansson, T. and Oberg, T.: Degenerative disease in the temporomandibular, metatarsophalangeal and sternoclavicular joints: an autopsy study. *Acta. Odontol. Scand.*, 34:23-32, 1976.
10. Lipiello, L., Hall, D. and Mankin, H.J.: Collagen synthesis in normal and osteoarthritic human cartilage, *J. Clin. Invest.*, 59:593-600, 1977.
11. Mills, D.K., Daniel, J.C. and Scapino, R.P.: Histological features and in-vitro proteoglycan synthesis in the rabbit craniomandibular joint disc. *Arch. Oral Biol.*, 33:195-202, 1988.
12. Moffett, S., Johnson, L.C., McCabe, J.B. and Askew, H.C.: Articular remodelling in the adult human temporomandibular joint. *Am. J. Anat.*, 115:119-142, 1964.
13. O'Connor, P., Oates, K., Gardner, D.L. et al.: Low temperature and conventional scanning electron microscopic observations of dog femoral condylar cartilage surface after anterior cruciate ligament division, *Ann. Rheum. Dis.*, 44:321-327, 1985.
14. Pelletier, J. P. and Howell, D.S.: Collagenase and collagenolytic activity in human osteoarthritic cartilage. *Arthritis and Rheumatism*, 26:63-68, 1983.
15. Rasmussen, O.C., Description of population and progress of symptoms in a longitudinal study of temporomandibular joint arthropathy. *Scand. J. Dent. Res.*, 89:196-198, 1981.
16. Solberg, W.K., Woo, M.W. and Housley, J.B.: Prevalence of mandibular dysfunction in young adults. *J. Am. Dent. Assoc.*, 70:25-34, 1979.
17. Solberg, W.K.: The temporomandibular joint disorders in young adults at autopsy: a morphologic classification and evaluation. *J. Oral Rehab.*, 12:303-321, 1985.
18. Weiss, C. and Mirow, S.: An ultrastructural study of osteoarthritis changes in the articular cartilage of human knees. *J. Bone Jt. Surg. (Am.)*, 54:954-972, 1972.
19. Westesson, P.-L. and Rohlin, M.: Interderangement related to osteoarthrosis of the temporomandibular joint: autopsy specimens. *Oral Surg.*, 57:17, 1984.
20. 최낙준, 장영일 : 실험적으로 전방이동 가토의 악관절원판에 관한 연구. *치대집*, 14 : 241-256, 1990.

논문 사진부도 설명

- 그림 1. 정상군의 하악과두 연골층(Hematoxylin-Eosin stain, x100) D : 관절원판, A : 관절층, P : 증식층, H : 비대층, E : 침식층, SB : 연골하골.
- 그림 2. 실험 1주군(Hematoxylin-Eosin stain, x400) P : 증식층, H : 비후된 비대층.
- 그림 3. 실험 2주군(Hematoxylin-Eosin stain, x100) AC : 국소적으로 비후된 관절 연골, SB : 연골하골.
- 그림 4. 실험 1개월군(Hematoxylin-Eosin stain x100) AC : 부분적인 퇴축과 비후로 불규칙한 양상을 보이는 관절 연골.
- 그림 5. 실험 1개월군(Hematoxylin-Eosin stain, x400) OC : 파골세포, RL : resorption lacunae.
- 그림 6. 실험 2개월군(Hematoxylin-Eosin stain, x40) A : 관절표면의 섬유성 피막, AC : 변성, 퇴축된 관절 연골, SB : 연골하골, F : 연골하골의 섬유화.
- 그림 7. 실험 2개월군(Hematoxylin-Eosin stain, x100) PC : pericellular calcification, HS : horizontal splitting.
- 그림 8. 실험 2개월군(Hematoxylin-Eosin stain, x400) CN : 퇴축된 chondrocyte nest.

논문 사진부도

